

# Les cancers infiltrants de pronostic intermédiaire : trop ou pas assez ?

Quel équilibre thérapeutique pour les cancers lobulaires infiltrants ? Chimiothérapie  
*Rationalized management of invasive lobular cancer – Chemotherapy*

A. Gonçalves

*Mots clés* : cancers lobulaires infiltrant, chimiothérapie systémique

*Keywords*: invasive lobular cancer, systemic chemotherapy

## Le cancer lobulaire infiltrant présente-t-il un profil spécifique justifiant la question posée ?

Les données rétrospectives disponibles suggèrent de nombreuses particularités moléculaires, histopathologiques et cliniques, pour les cancers du sein lobulaires infiltrants (CLI), qui peuvent influencer sur les stratégies thérapeutiques, notamment systémiques. Par rapport aux carcinomes canalaux infiltrants (CCI), les formes lobulaires, plus fréquemment multicentriques, multifocales et bilatérales, sont classiquement retrouvées chez des sujets plus âgés ; leur taille est plus importante,

*Notes*

leur réceptivité hormonale est plus souvent positive, la présence d'embolies vasculaires est plus rare, et le grade 3 est beaucoup moins fréquent [1]. Concernant ce dernier point, il faut noter que le « grading » des CLI fait l'objet de controverses persistantes, dans la mesure où la formation de tubules entre dans la définition de la plupart des scores histopronostiques, comme un paramètre de différenciation, alors qu'il est par définition absent dans les CLI, ce qui peut conduire à une surclassification en grade 2 de ce type histologique. Ceci est potentiellement important dans les indications de traitement cytotoxique. D'autres caractéristiques classiquement défavorables, telles que l'index de prolifération, l'aneuploïdie, le pourcentage de cellules en phase S élevé, la surexpression de p53, HER2 ou EGFR, sont classiquement plus rares dans les CLI. Une anomalie moléculaire fréquemment retrouvée dans les CLI, est la perte d'expression de la E-cadhérine. Les CLI comprennent également des variants histologiques plus rares (trabéculaires, alvéolaires, tubulaires, etc.), incluant une forme dite pléiomorphe, plus agressive et à plus haut potentiel métastatique, avec fréquentes amplifications de c-MYC et HER2, un grade plus élevé et une plus fréquente hormono-indépendance [2].

Sur le plan pronostique, la grande majorité des études sont en faveur d'une évolution similaire ou plus favorable pour les CLI par rapport aux CCI. De façon intéressante, dans l'une des études la plus récente, qui examinait le devenir de plus de 9 300 patientes atteintes de cancers du sein localisés et inclus dans 15 essais de l'IBCSG, les CLI présentaient une survie plus favorable que les CCI dans les 6 premières années, puis les courbes s'inversaient en leur défaveur, à plus long terme [1].

## **Existe-t-il des données permettant de penser dans quelle mesure les carcinomes lobulaires répondent à la chimiothérapie ?**

Dans ce contexte, le rôle spécifique de la chimiothérapie cytotoxique dans ce type histologique reste débattu. La plupart des études disponibles ont montré des

*Notes*

taux de réponse complète histologique (RCH) à la chimiothérapie néo-adjuvante très faible dans les CLI, inférieurs à ceux obtenus dans les CCI. Ainsi, une étude colligeant les résultats de 6 séries rétrospectives, enrôlant près de 3 000 patientes recevant une chimiothérapie néo-adjuvante, a retrouvé un taux de RCH de moins de 2 % dans les formes lobulaires, contre plus de 11 % dans les formes canalaire ( $p < 0,0001$ ) [3]. Plus récemment, le groupe collaboratif allemand a examiné le taux de RCH à la chimiothérapie néo-adjuvante délivrée dans le cadre de 7 essais contrôlés évaluant différents schémas cytotoxiques incluant anthracyclines et taxanes, en fonction des caractéristiques clinico-pathologiques initiales, incluant le type histologique. Dans cette série, 416 patientes présentaient un CLI et le taux de RCH était de 9 %, contre 23 % pour les 2 707 patientes présentant un CCI ( $p < 0,001$ ) [4]. Cependant, il faut noter que, dans plusieurs de ces études rétrospectives, l'absence de RCH dans les CLI n'était pas associée à un pronostic particulièrement défavorable, au contraire, suggérant que dans cette forme histologique, la RCH n'est pas prédictive de la survie [5, 6]. Ce paradoxe n'est qu'apparent, car en fait les tumeurs lobulaires présentent en général la plupart des caractéristiques à la fois associées à une faible probabilité de réponse aux cytotoxiques, mais également à un pronostic plus favorable (bas grade, forte expression des récepteurs hormonaux, absence de surexpression de HER2, rareté des formes triples négatives).

En ce qui concerne la situation adjuvante, et ce de façon assez surprenante, peu de données sont disponibles qui évaluent l'impact du type histologique sur l'efficacité des traitements adjuvants. Dans une étude publiée en 2007, Katz *et al.* ont revu 39 essais randomisés de traitements adjuvants. Seuls 4 mentionnaient l'inclusion de CLI dans la section « demographics » et aucun n'analysait les résultats dans ce sous-type [3]. De même, la méta-analyse du groupe d'Oxford ne fournit aucune information sur un éventuel bénéfice différentiel des différents protocoles de chimiothérapies cytotoxiques inclus dans l'analyse, selon le type histologique [7]. Très récemment, a été rapportée une série rétrospective multicentrique

néerlandaise incluant 2 115 patientes présentant une tumeur RH+, ayant reçu un traitement adjuvant par hormonothérapie seule (n = 1 197) ou hormonothérapie et chimiothérapie (n = 918). Dans cette population comprenant 498 CLI et 1 617 CCI, la survie des patientes recevant une chimiothérapie apparaissait supérieure à celle n'en recevant pas dans le groupe des CCI, mais pas dans le groupe des CLI. Cependant, en analyse multivariée, le hazard ratio était similaire entre le groupe CLI et CCI (0,78 *versus* 0,8), en faveur de la chimiothérapie, quoique non significatif, dans chacun des types histologiques [8]. Ces données ne permettent donc pas d'éliminer un impact identique de la chimiothérapie dans ce type histologique ou une sensibilité supérieure à l'hormonothérapie.

## Quelles conséquences en pratique ?

Sur un plan pragmatique, la faible fiabilité du grade histologique doit rendre prudente l'utilisation du grade 2 dans l'indication de chimiothérapie adjuvante. Les études récentes du profil d'expression génique des cancers lobulaires, démontrent une large prépondérance du sous-type luminal A, pour lequel la place de la chimiothérapie est probablement modeste, mais également l'existence au sein de ce type histologique des autres sous-types moléculaires (luminal B, basal-like et HER2), indiquant que les CLI sont probablement hétérogènes, incluant des tumeurs pour lesquels l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante peut être important [9].

## Références

1. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E *et al.* (2008) Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* 26: 3006-14
2. Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C *et al.* (2005) Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 207: 1-13
3. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L (2007) Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol* 8: 55-62

Notes

4. Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E *et al.* (2010) Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 125: 145-56
5. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N *et al.* (2005) Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 23: 41-8
6. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S *et al.* (2006) Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 17: 1228-33
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365: 1687-717
8. Truin W, Voogd AC, Vreugdenhil G *et al.* (2011) Influence of histology on the effectiveness of adjuvant chemotherapy in patients with hormone receptor positive invasive breast cancer. *Breast*
9. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B *et al.* (2008) Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 216: 141-50

L'auteur a déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.